

**δ-Aminolaevulinsäure
und Porphobilinogen im Harn
bei humanen und
experimentellen Porphyrien**

Elisabeth Bottenschein

1964

AUS DER I. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. H. Schwiegl

**§-Aminolaevulinsäure
und Porphobilinogen im Harn
bei humanen und
experimentellen Porphyrien**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Elisabeth Bottenschein
aus Aschaffenburg

München 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Professor Dr. W. STICH
Correferent:	Professor Dr. H. SCHWIEGK
Dekan:	Professor Dr. Dr. H. EYER

Tag der mündlichen Prüfung: 9.5.61

MEINEN ELTERN





INHALTSVERZEICHNIS

Methodik

Ergebnisse

1. Untersuchungen an Menschen

- a) bei gesunden Menschen
- b) bei akuter Porphyrie
- c) bei chronischer Porphyrie
- d) bei anderen Leberkrankheiten

2. Untersuchungen an Kaninchen

- a) bei gesunden Tieren
- b) bei experimentellen Porphyrien

Diskussion

Zusammenfassung

Literaturverzeichnis



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. EINLEITUNG

Porphobilinogen und δ -Aminolaevulinsäure sind Vorstufen der Porphyrine, insbesondere des Protoporphyrins IX, welches den unentbehrlichen Baustein des roten Blutfarbstoffs Hämoglobin und verwandter Stoffe darstellt.

Die Biosynthese des Protoporphyrins IX wurde im Verlauf der letzten 15 Jahre aufgeklärt. Sie nimmt ihren Ausgang vom Glykokoll und vom Succinyl-CoA, welches im Rahmen des Tricarbonsäure-Cyclus gebildet wird. Durch Verbindung von Glykokoll und Succinyl-CoA entsteht über α -Amino- β -ketoadipinsäure die δ -Aminolaevulinsäure als erstes fassbares Zwischenprodukt der Porphyrinbiosynthese. Unter dem Einfluss des Enzyms δ -Aminolaevulinsäure-Dehydrase werden 2 Moleküle dieser Aminosäure zum Monopyrrolderivat Porphobilinogen kondensiert. 4 Moleküle Porphobilinogen werden dann unter dem Einfluss der Enzyme einer speziellen Desaminase und einer Isomerase zum Porphyrinskelett formiert, wobei primär Uroporphyrinogen III gebildet wird, das durch spezielle Decarboxylasen in Koproporphyrinogen III und schliesslich in Protoporphyrin IX umgewandelt wird. Uroporphyrin I und Koproporphyrin I entstehen in minimaler Menge als Nebenprodukt dieser Biosynthese, ebenso werden minimale Mengen von Uroporphyrin III und Koproporphyrin III als Zwischenprodukte der Biosynthese frei.

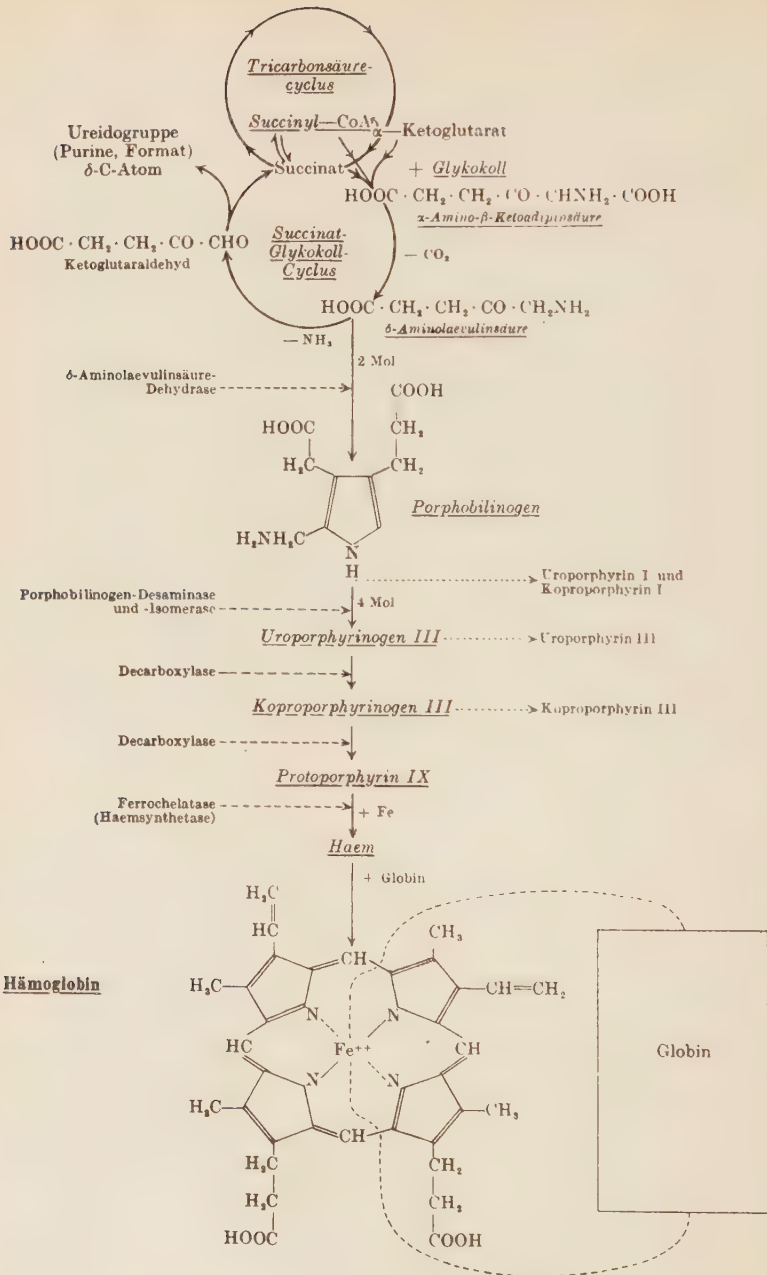


ABBILDUNG 1: Die Biosynthese der Porphyrine

Unter physiologischen Verhältnissen werden im Harn und in den Faeces nur geringe Mengen von Porphyrinen ausgeschieden. Bei fleisch- und chlorophyllfreier Ernährung lassen sich im Harn nicht mehr als 50 μ und in den Faeces nicht mehr als 300 μ täglich nachweisen. Dabei handelt es sich vorwiegend um Koproporphyrine, während Uroporphyrine und penta-, hexa- und heptacarboxylierte Porphyrine zurücktreten. Die Isomeren I und III werden etwa in gleicher Menge beim Gesunden ausgeschieden.

II. MATERIAL UND METHODIK

Material: Die Untersuchungen wurden durchgeführt bei gesunden Menschen und bei Patienten mit akuter Porphyrie, mit chronischer Porphyrie und mit anderen Leberkrankheiten (Hepatitis epidemica, Lebercirrhose).

Ferner wurden Untersuchungen durchgeführt bei gesunden Kaninchen und bei Kaninchen mit experimenteller Porphyrie. Als Porphrogene fanden Allylisopropylacetylcarbamid (Sedormid), 5-Allyl-(1-methyl)-barbiturat (Imesonal), Äthylallylbarbiturat, Diallylacetylureid, Diallylbarbitursäure und 1029 a Hoechst Verwendung. Die Dosierung der Porphrogene betrug 200 mg/kg Körpergewicht.

Methodik: Gleichzeitige quantitative Bestimmung von δ -Aminolaevulinsäure und Porphobilinogen im Harn.

Prinzip: Verwendung von Ionenaustauschern DOWEX 2 X 8 beziehungsweise 50 X 8 zur Adsorption von Porphobilinogen beziehungsweise δ -Aminolaevulinsäure aus dem Harn; Elution mit Essigsäure und Natriumacetat; EHRlich - Reaktion beziehungsweise KNORR - Reaktion; modifizierte EHRlich - Reaktion sowie Messung der entstehenden Farbstoffe mit dem BECKMAN - Spektralphotometer bei 555 beziehungsweise 553 $m\mu$.

Durchführung:

1. Vorbereitung der Ionenaustauscher

a) DOWEX 2 X 8

- α) Aufquellen lassen in Aqua bidest. Ca. 2 Stunden stehen lassen, dann dekantieren; Wasser erneuern, bis überstehendes Wasser klar bleibt.
- β) Einbringen von 2 ml + 0,1 ml gewaschenen DOWEX 2 X 8 in die Säule (Glasrohr 0,7 X 30 cm) 10 cm vom unteren Ende entfernt. Glaswollstopfen oben und unten.
- γ) Überführen von DOWEX 2 X 8 in die Acetatform mittels Durchspülung der Säulen mit 3 n Natriumacetatlösung. Solange durchführen, bis Eluat chloridfrei ist. Prüfung mit Silbernitrat (Spatelspitze $AgNO_3$ + 50 ml Aqua bidest. + 1 ml HNO_3 rein). Waschen mit Aqua bidest. bis frei von Natriumacetat.

b) DOWEX 50 X 8

- α) Aufquellen lassen, dekantieren und waschen wie DOWEX 2 X 8

β) Einbringen in die Säule wie DOWEX 2 X 8

↗ Überführung in die saure Form durch Behandlung mit 1 Vol 4 n HCL, 6 Vol 2 n HCL, 6 Vol 1 n HCL, 6 Vol Aqua dest.

Die Säulen mit DOWEX 2 X 8 und DOWEX 50 X 8 sind nun aufnahmebereit.

2. Adsorption von Porphobilinogen und δ -Aminolaevulinsäure

a) Porphobilinogen

α) 1 ml Harn (p_H 5-7) wird auf der DOWEX - Säule durchlaufen lassen (Porphobilinogen wird adsorbiert). Die Durchlaufgeschwindigkeit liegt bei 3 ml/10 Min.

β) Nachlaufen lassen von 2 X 2 ml Aqua bidest.

b) δ -Aminolaevulinsäure

α) Das gesamte Eluat (5 ml) wird auf der DOWEX 50 X 8 Säule durchlaufen lassen. (δ -Aminolaevulinsäure wird adsorbiert)

β) Nachlaufen lassen von 16 ml Aqua dest. um Harnstoff zu entfernen.

3. Elution von Porphobilinogen und δ -Aminolaevulinsäure

a) Porphobilinogen

α) Das Porphobilinogen wird aus der DOWEX 2 X 8 Säule mit 2 ml 1 m Essigsäure und anschliessend mit 2 ml 0,2 m Essigsäure eluiert. Die vereinigten Eluate werden in ein 10 ml Kölbchen gebracht und mit Aqua dest. bis zur Marke verdünnt.

b) δ -Aminolaevulinsäure

α) Hinzufügen von 3 ml 0,5 n Natriumacetatlösung (die Säule soll bis zu 3/4 der Länge, aber nicht ganz heller werden).

β) Nach dem Durchlaufen lassen werden 7 ml 0,5 n Natriumacetatlösung hinzugefügt. Das Eluat kommt in ein 10 ml Kölbchen.

4. Bestimmung von Porphobilinogen und δ -Aminolaevulinsäure

a) Porphobilinogen

Zu 2 ml Porphobilinogenlösung werden 2 ml EHRLICH Reagens hinzugefügt. Das Gemisch wird in die Küvette getan und nach 5 Minuten im BECKMAN-Spektralphotometer bei 555 m μ gegen einen Leerwert (EHRLICH Reagens + Aqua dest.) gemessen. Die Konzentration des Porphobilinogens kann aus der Eichkurve abgelesen werden. Multiplikation dieses Wertes mit 20 ergibt Mol Porphobilinogen/ml Urin. 1 Mol enthält 250 γ Porphobilinogen.

b) δ -Aminolaevulinsäure

KNORR - Reaktion.

Zusatz von 0,2 ml Acetylaceton zum Eluat in ein 10 ml Kölbchen, Verdünnung bis zur Marke mit Acetattuffer p_H = 4,6. Das zugestöpselte Kölbchen kommt für 10 Minuten ins kochende Wasserbad. Anschliessend Abkühlung auf Zimmertemperatur. Kondensation von δ -Aminolaevulinsäure zu Pyrrole, darunter 2-Methyl-3-acetyl-4(3-propionsäure-)pyrrol. 2 ml der Lösung werden mit 2 ml modifiziertem EHRLICH Reagens (1 g

p-Dimethylaminobenzaldehyd + 30 ml Acid. acet. glaciale + 8 ml 70% Perchlorsäure auf 50 ml mit konzentrierter Essigsäure aufgefüllt). Nicht haltbar. Jedes Mal neu herstellen. Einbringen in die Küvette, Messung nach 15 Minuten im BECKMAN - Spektralphotometer bei 553 m μ gegen einen Leerwert. (Wasser wie Eluat behandelt). Multiplikation der Extinction mit 47 ergibt δ -Aminolaevulinsäure/ml Harn.

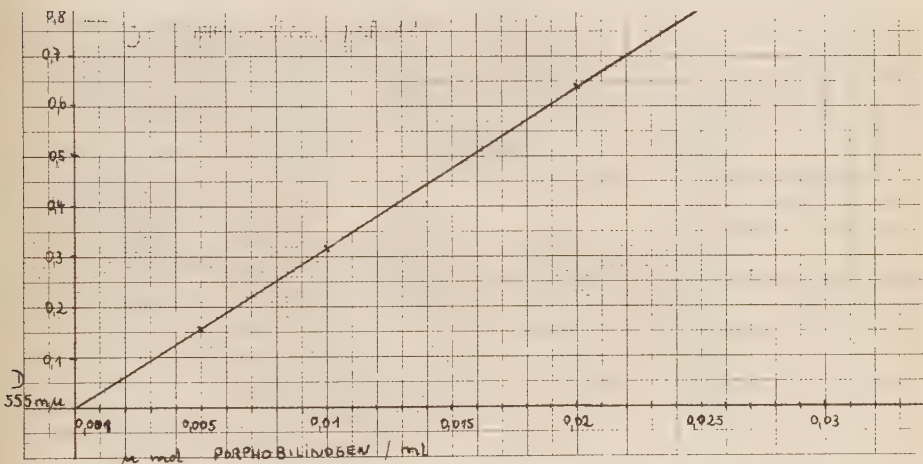


ABBILDUNG 2: Eichkurve für Porphobilinogen

III. ERGEBNISSE

1. UNTERSUCHUNGEN AN MENSCHEN

a) Gesunde Menschen:

Bei 20 gesunden Menschen wurden die täglichen Ausscheidungsmengen von Porphobilinogen und δ -Aminolaevulinsäure bestimmt.

Porphobilinogen mg/die		δ -Aminolaevulinsäure mg/die	
1,65		2,48	
ø		4,11	
1,82		2,62	
1,67		3,03	
1,75		2,96	
1,65		2,27	
1,87		2,82	
1,11		1,81	
4,32		2,52	
2,18		2,50	
ø		ø	
1,87		ø	
2,12		1,67	
ø		ø	
2,01		1,98	
1,65		1,58	
1,75		2,48	
1,91		1,75	
2,23		2,34	
1,64		1,87	
Mittelwert	1,66	+2,66	+2,08
		-1,66	-2,03

TABELLE 1: Ausscheidung von Porphobilinogen und δ -Aminolaevulinsäure bei Gesunden.

Auch der gesunde Organismus scheidet demnach in geringer Menge die Vorstufen der Porphyrine aus.

b) Akute Porphyrie:

Die akute Porphyrie, die in den Kreis der hereditären Stoffwechselkrankheiten der Pyrrolfarbstoffe gehört, stellt ein in seiner Symptomatik schon lange bekanntes Krankheitsbild dar.

Bei 3 Patienten mit akuter Porphyrie wurden folgende Exkretionswerte für Porphobilinogen und δ -Aminolaevulinsäure ermittelt.

	Porphobilinogen mg/die	δ -Aminolaevulinsäure mg/die
Pat. Me.	61,81	68,80
"	127,0	84,6
Pat. Ma.	51,62	15,81
"	25,31	1,17
Pat. Ha.	9,64	9,01

TABELLE 2: Ausscheidung von Porphobilinogen und δ -Aminolaevulinsäure bei akuter Porphyrie.

c) Porphyria cutanea tarda:

Eine andere Stoffwechselkrankheit der Pyrrolfarbstoffe ist die chronische hepatische Porphyrie (Porphyria cut. tarda).

Die Untersuchungen von Patienten mit dieser Erkrankung zeigten Ausscheidungsmengen von Porphobilinogen und δ -Aminolaevulinsäure, die innerhalb des Normbereiches lagen.

	Porphobilinogen mg/die	δ -Aminolaevulinsäure mg/die
Pat. Ba.	2,4	4,6
Pat. We.	1,6	3,3
Pat. Sch.	2,2	2,4
Pat. Li.	1,5	4,4

TABELLE 3: Ausscheidung von Porphobilinogen und δ -Aminolaevulinsäure bei Porphyria cutanea tarda.

d) Leberkrankheiten:

Da es sich bei der akuten und chronischen Porphyrie um Störungen im Leberstoffwechsel handelt, wurden bei Leberaffektionen Bestimmungen von Porphobilinogen und δ -Aminolaevulinsäure durchgeführt.

Es konnte keine pathologische Erhöhung der beiden Substanzen gefunden werden.

Diagnose	Porphobilinogen mg/die	δ -Aminolaevulinsäure mg/die
Pat. Me. Lebercirrhose	0,75	0,31
Pat. Dr. "	1,61	1,34
Pat. Gr. "	1,87	1,93
Pat. St. "	1,6	3,29
Pat. Hu. Hepatitis ep.	1,41	2,0
Pat. Wa. "	1,73	1,98
Pat. Mü. "	1,6	1,75

TABELLE 4: Ausscheidung von Porphobilinogen und δ -Aminolaevulinsäure bei Lebercirrhose und Hepatitis epidemica.

2. UNTERSUCHUNGEN AN TIEREN

Die Tierversuche wurden durchgeführt, um das Porphobilinogen und die δ -Aminolaevulinsäure bei den experimentellen Porphyrien quantitativ zu bestimmen.

a) Gesunde Kaninchen:

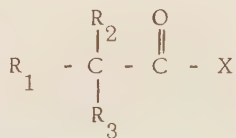
Bei 8 gesunden Kaninchen wurden die täglichen Ausscheidungsmengen von Porphobilinogen und δ -Aminolaevulinsäure bestimmt.

	Porphobilinogen mg/die		δ -Aminolaevulinsäure mg/die
	0,16		0,07
	0,15		0,08
	0,09		0,1
	0,12		0,04
	0,16		0,06
	0,24		0,04
	0,02		0,04
	0,08		0,05
Mittelwert	0,12	+ 0,12	0,06
		- 0,10	- 0,02

TABELLE 5: Ausscheidung von Porphobilinogen und δ -Aminolaevulinsäure bei gesunden Kaninchen.

b) Experimentelle Kaninchen - Porphyrie:

Die porphyrieauslösenden Pharmaka waren Verbindungen der allgemeinen Formel:



Die porphyrogenen Reagentien müssen folgende Bedingungen erfüllen:

1. R_1 = Allyl
2. R_2 = H oder Alkyl
3. R_3 = Amid - Carbamid -) oder Barbituratrest

Die tägliche Dosis betrug 200 mg Porphyrogen/kg Körpergewicht.

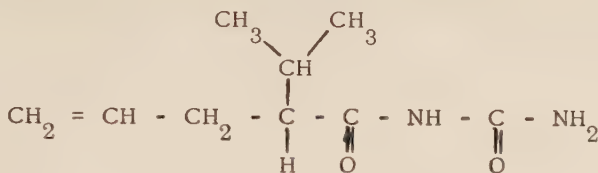
1. Versuch:

Junger Feldhase, 1,5 kg Gewicht

Versuchsdauer : 21 Tage

Porphyrogen : Sedormid = Allylisopropylacetylcarbamid

Formel:



Das Tier zeigte deutlich die Symptome der akuten Porphyrie. Besonders eindrucksvoll waren die Lähmungen der Extremitäten, die sich nach Absetzen der schädigenden Substanz zurückbildeten.

	Porphobilinogen mg/die	δ-Aminolaevulinsäure mg/die
1. Gabe	0,03	0,03
Sedormid	-	-
	0,16	0,09
	0,08	0,07
	0,06	0,04
	0,08	0,06
	0,36	0,07
	0,34	0,08
	2,31	0,14
	6,89	0,06
	12,55	0,1
	15,77	0,13
	11,85	0,05
	54,20	0,55
Sedormid ab	15,26	0,32
	8,23	0,04
	1,54	0,08
	0,03	0,11
	0,02	0,01
	0,03	0,01

TABELLE 6: Sedormid - Porphyrie

2. Versuch:

Junger Feldhase, 1,5 kg Gewicht

Versuchsdauer : 30 Tage

Porphyrogen : Sedormid

Zur Bestätigung des ersten Versuchsergebnisses wurde ein 2. Tierexperiment mit Sedormid durchgeführt.

	Porphobilinogen mg/die	δ -Aminolaevulinsäure mg/die
1. Gabe	-	-
Sedormid	0,15	0,01
	0,19	Ø
	0,28	0,01
	0,64	Ø
	0,41	0,09
	0,37	0,06
	0,12	0,07
	3,4	0,04
	5,05	0,19
	10,45	Ø
	1,56	0,03
	2,48	0,04
	4,62	0,02
	7,99	0,03
	0,5	0,01
	0,95	0,03
	49,53	0,08
	48,60	0,12
	30,11	0,16
	29,1	0,21
	3,72	0,08
	6,5	0,02
	5,43	0,04
	2,25	0,03
Sedormid ab	1,51	0,08
	1,00	0,09
	0,5	0,03
	0,18	0,01
	0,09	0,01

TABELLE 7: Sedormid - Porphyrie

3. Versuch:

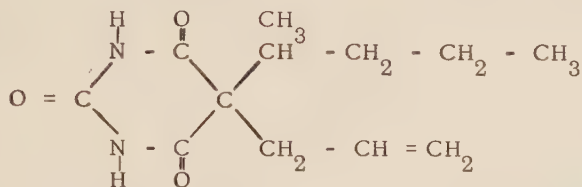
Junges weisses Kaninchen, 1,6 kg Gewicht

Versuchsdauer : 17 Tage

Am 17. Tag kam das Tier unter generalisierten Krämpfen ad exitum.

Porphyrogen : Imesonal = 5 Allyl - (1 methylbutyl) barbiturat

Formel:



	Porphobilinogen mg/die	δ -Aminolaevulinsäure mg/die
1. Gabe	0,04	Ø
Imesonal	0,09	Ø
	0,9	Ø
	0,62	Ø
	0,4	Ø
	0,25	0,02
	6,94	Ø
	4,84	0,01
	-	-
	-	-
	0,42	Ø
	0,45	0,03
	0,6	0,02
	0,81	0,01
	0,92	0,03
	1,10	0,08
	0,9	0,07

TABELLE 8: Imesonal - Porphyrie

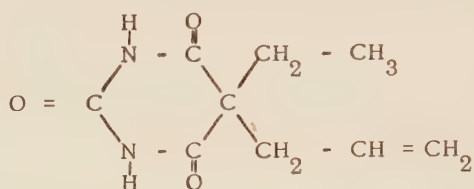
4. Versuch:

Junges schwarzes Kaninchen, 2 kg Gewicht

Versuchsdauer : 12 Tage

Porphyrogen : Aethylallylbarbiturat

Formel:



	Porphobilinogen mg/die	δ -Aminolaevulinsäure mg/die
1. Gabe Aethyl-	0,12	0,03
allylbarbiturat	0,14	0,02
	0,18	0,05
	0,23	0,03
	0,41	0,11
	0,29	0,08
	0,35	0,09
	0,78	0,03
	0,21	0,06
	0,19	0,05
Aethylallyl-	0,21	0,05
barbiturat ab	-	-

TABELLE 9: Aethylallylbarbiturat - Porphyrierversuch.

Es konnte keine sichere experimentelle Porphyrie erzeugt werden. Das Tier verhielt sich während des Versuches unauffällig.

5. Versuch:

Junges schwarzweisses Kaninchen, 1,5 kg Gewicht

Versuchsdauer : 17 Tage

Porphyrogen : Aethylallylbarbiturat

	Porphobilinogen mg/die	δ -Aminolaevulinsäure mg/die
1. Gabe Aethyl-	0,08	0,01
allylbarbiturat	0,09	Ø
	0,1	0,05
	0,02	0,06
	0,05	0,07
	0,01	0,01
	0,01	Ø
	0,02	0,09
	1,4	0,1
	1,36	0,18
	1,47	0,29
	1,28	0,14
	0,54	0,23
	0,48	0,18
	0,56	0,13
Aethylallyl-	0,01	0,08
barbiturat ab	0,08	0,09

TABELLE 10: Aethylallylbarbiturat - Porphyrie

Im Kontrollversuch mit Aethylallylbarbiturat konnte prompt eine Porphyrie ausgelöst werden.

6. Versuch:

Junges weisses Kaninchen, 2 kg Gewicht

Versuchsdauer : 19 Tage

Porphyrogen : Diallylacetylureid

	Porphobilinogen mg/die	♂-Aminolaevulinsäure mg/die
1. Gabe Diallyl-	-	-
acetylureid	0,16	0,03
	0,11	0,01
	0,48	∅
	0,47	0,08
	2,50	0,01
	2,21	0,04
	1,97	0,06
	0,54	∅
	0,07	0,05
	0,09	∅
	0,08	0,02
Diallylacetyl- →	0,74	0,01
ureid durch	0,82	∅
Magensonde	0,62	0,01
zugeführt	0,54	∅
	0,26	0,01
	-	-
	0,15	0,01

TABELLE 11: Diallylacetylureid - Porphyrie

Das Tier verweigerte die mit Diallylacetylureid gespickten Rüben, deshalb exakte Zuführung der Dosis durch den Magenschlauch.

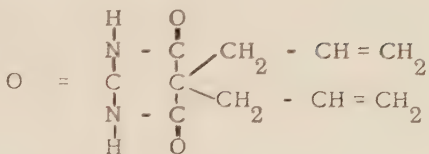
7. Versuch:

Junger Feldhase, 2 kg Gewicht

Versuchsdauer : 15 Tage

Porphyrogen : Diallylbarbitursäure

Formel:



	Porphobilinogen mg/die	δ -Aminolaevulinsäure mg/die
1. Gabe Diallyl-	-	-
barbitursäure	0,02	0,01
	0,03	0,01
	0,18	0,01
	0,24	0,04
	0,17	0,03
	0,19	0,03
	0,15	0,02
	0,1	0,01
	0,12	0,02
	0,19	0,02
	-	0,01
	0,09	0,01
	0,08	0,03
	-	-

TABELLE 12: Diallylbarbitursäure - Porphyrierversuch.

Das Kaninchen kam am 15. Versuchstag ohne Krankheitssymptome ad exitum.

8. Versuch:

Junges schwarzes Kaninchen, 1,5 kg Gewicht

Versuchsdauer : 21 Tage

Porphyrogen : 1029 a Hoechst

	Porphobilinogen mg/die	δ -Aminolaevulinsäure mg/die
1. Gabe 1029 a	0,05	0,04
Hoechst	0,07	0,07
	0,06	Ø
	0,08	0,19
	3,22	0,23
	4,81	0,14
	5,90	0,36
	5,34	0,27
	5,06	0,21
	6,82	0,18
	7,51	0,11
	5,93	0,09
	4,31	0,06
	4,10	0,05
	4,46	0,05
	5,82	0,04
	6,47	0,08
	7,11	0,10
	2,52	0,03
	1,64	0,02
1029 a Hoechst	2,31	0,11
ab		

TABELLE 13: 1029 a Hoechst - Porphyrie

Während der Versuche wurden mehrmals Kontrollflüssigkeiten durch die DOWEX - Säulen geschickt, um eine Fehlerquelle von Seiten des Bestimmungssystems auszuschliessen.

IV. DISKUSSION

Die durchgeführten Untersuchungen haben ergeben, dass im Harn gesunder Menschen und Kaninchen Porphobilinogen und δ -Aminolaevulinsäure in geringer Menge ausgeschieden werden. Der Mittelwert für Porphobilinogen liegt beim gesunden Menschen auf Grund 20 Einzeluntersuchungen bei 1660 μ pro die, für δ -Aminolaevulinsäure bei 2030 μ pro die. Bei gesunden Kaninchen fanden sich auf Grund von 8 Einzeluntersuchungen Mittelwerte von 120 μ pro die Porphobilinogen und 60 μ pro die δ -Aminolaevulinsäure. Die im Normalharn nachweisbaren Mengen von Porphobilinogen und δ -Aminolaevulinsäure entstammen wohl der physiologischen Stoffwechsel der Pyrrolfarbstoffe (Hämoglobin, Myoglobin, Katalase, Peroxydase, Cytochrome), sie entstehen dabei jeweils als Intermediärprodukte der Biosynthese. Ihre physiologische Ausscheidung im Harn spricht für eine minimale Überschuss - Synthese, wie wir sie auch von anderen Zwischenstufen der Biosynthese der Hämoproteide her kennen. So werden sowohl Uroporphyrine als auch Koproporphyrine der Isomerenreihe III in minimaler Menge im Normalharn gefunden. Dagegen sind Uroporphyrin I und Koproporphyrin I keine Zwischenprodukte, sondern nutzlose Nebenprodukte der Hämsynthese. Die geringe Menge von ausgeschiedenen Zwischen- und Nebenprodukten der biologischen Hämsynthese lässt erkennen, dass diese unter normalen Verhältnissen enzymatisch optimal reguliert sein muss.

Die Untersuchungen bei humanen Porphyrinkrankheiten zeigten, dass nur bei der akuten Porphyrie pathologisch vermehrte Mengen von Porphobilinogen und δ -Aminolaevulinsäure im Harn ausgeschieden werden. Dagegen fand sich bei der chronischen Porphyrie (*Porphyria cutanea tarda*) und wie schon frühere Untersuchungen von W. STICH ergaben, auch bei der kongenitalen Porphyrie (*Porphyria erythropoetica*) eine im Normbereich liegende Ausscheidung von Porphobilinogen und δ -Aminolaevulinsäure. Die akute Porphyrie nimmt also eine Sonderstellung ein. Nachdem dabei die Porphyrinvorstufen in exzessiver Menge gebildet und ausgeschieden werden, während die Porphyrine (insbesondere Uroporphyrin III) völlig zurücktreten und erst sekundär aus den Vorstufen gebildet werden, ist die Bezeichnung Porphyrie fragwürdig. Es ist verständlich, dass J. WALDENSTRÖM von "Pyrrolia" und J. BRUGSCH von "Präporphyrie" sprechen. Die sogenannte akute Porphyrie charakterisiert sich klinisch vor allem durch abdominelle Symptome (Koliken, Obstipation) und neurologische Symptome (Paresen, Paralysen). Nach den heutigen Kenntnissen sind noch keine sicheren Beziehungen zwischen den biologischen Störungen der Porphyrinsynthese und diesen klinischen Symptomen bekannt, das heisst, die Pathogenese der akuten Porphyrie ist ungeklärt. Die Porphyrinsynthese ist dabei wohl in der Leber zu lokalisieren (*Porphyria hepatica acuta* von C.J. WATSON), doch zeigte das Experiment, dass keines der Intermediärprodukte (Porphyrine, Porphobilinogen und δ -Aminolaevulinsäure) abdominelle oder neurologische Symptome erzeugen kann. Eine koordinierte Pathogenese, also ein gleichzeitiges Nebeneinander der biochemischen, abdominellen und neurologischen Stö-

rungen, ist zu diskutieren. Nachdem der akuten Porphyrie eine hereditäre Stoffwechselkrankheit auf der Basis eines autosomal dominanten Gens zugrundeliegt, muss dieser Auffassung besonderes Gewicht zukommen. Der omnizelluläre Defekt würde sich in der Leber, im vegetativen und zentralen Nervensystem koordiniert manifestieren.

Die Untersuchungen bei Kaninchen mit experimenteller Porphyrie durch die verschiedensten Porphyrogene haben ergeben, dass dabei nur Porphobilinogen in exzessiver Menge im Harn ausgeschieden wird, während die δ -Aminolaevulinsäure stets im Normbereich liegt. Die humane akute Porphyrie und die experimentelle Kaninchen - Porphyrie sind also biochemisch nicht identisch. Die Stoffwechselstörung bei experimenteller Porphyrie kann auf Grund der Untersuchungen genau lokalisiert werden. Es muss sich um einen Stoffwechselblock in der weiteren Verwertung des Porphobilinogens handeln. Für das Vorhandensein eines solchen Blocks im Rahmen der Leberkatalase - Biosynthese spricht auch die bereits früher nachgewiesene Verminderung der Leberkatalase auf 10 - 15 % der Norm bei experimenteller Porphyrie. Nachdem dabei in der Leber die Cytochrom C - Biosynthese, im Knochenmark und erythropoetischen System die Hämoglobin- und Erythrozytenkatalase - Biosynthese normal ablaufen, muss es sich wohl um eine isolierte Störung der Porphyrin - Biosynthese im Rahmen der Katalasebildung in der Leberzelle handeln. Es ist bekannt, dass die Biosynthese der einzelnen Hämoproteide voneinander unabhängig verläuft. So lässt sich die Vorstellung einer isolierten Störung der Leberkatalase - Biosynthese damit gut in Einklang bringen. Es ist daraus anzunehmen, dass auch die Bildung der prosthetischen Gruppen der Häminfermente in der Leberzelle isoliert gestört werden kann, was interessante Rückschlüsse lokalisatorischer Art hinsichtlich der feinbaulichen und chemischen Organisation zulassen würde.

Der Stoffwechselblock liegt bei experimenteller Porphyrie zwischen Porphobilinogen und Uroporphyrinogen III. Das diesen biochemischen Schritt regulierende Enzym ist die Porphobilinogen - Desaminase. Die Porphyrogene beziehungsweise ihre Metaboliten dürften wohl zu einer toxischen Enzymopathie dieses Fermentes führen. Die Bildung und Ausscheidung der bei experimenteller Porphyrie auftretenden Porphyrine kann wohl auf das durch den Stoffwechselblock in exzessiver Menge anfallende Porphobilinogen zurückgeführt werden. Neuerdings konnten bei Inkubation von Porphobilinogen mit Rattenleber - Homogenat nicht weniger als 11 verschiedene Porphyrinfractionen nachgewiesen werden. Da nur die Leberkatalase - Synthese gestört ist, darf mit der Möglichkeit der Umwandlung des Porphobilinogens in Porphyrine in der Leberzelle selbst, aber auch wohl in anderen Organen (Niere ?) gerechnet werden.

Dagegen bleibt die Stoffwechselstörung bei humaner akuter Porphyrie vorerst noch unklar. Da nach den erzielten Befunden exzessive Mengen von δ -Aminolaevulinsäure ausgeschieden werden, muss der Stoffwechseldefekt bei dieser Krankheit bereits vor dem Porphobilinogen liegen. Nachdem im Gegensatz zur experimentellen Porphyrie bei humaner akuter Porphyrie keine Verminderung der

Leberkatalase nachweisbar war, muss eher eine Überproduktion von δ -Aminolaevulinsäure in der Leberzelle angenommen werden. Die biochemische Ursache für den vermehrten "pool" an δ -Aminolaevulinsäure lässt sich heute noch nicht angeben. Dagegen liess sich eine vermehrte Umwandlung von δ -Aminolaevulinsäure in Porphobilinogen bei akuter humaner Porphyrie nachweisen.

Legt man die Ausscheidung von δ -Aminolaevulinsäure und Porphobilinogen zu Grunde, so sind die humane akute Porphyrie und die experimentelle Porphyrie biochemisch nicht identisch, sondern unterscheiden sich wesentlich. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um die Art der Stoffwechselstörung sowie die Pathogenese der nervalen Symptome bei humaner akuter Porphyrie und die Frage der Symptomatologie der experimentellen Porphyrie näher aufzuklären.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Die Ausscheidung von Porphobilinogen und δ -Aminolaevulinsäure im Harn bei gesunden Menschen und Kaninchen wurde mit einer neuen Ionenaustauscher - Methode bestimmt. Sie beträgt für das Porphobilinogen bei gesunden Menschen 1660 γ pro die, bei gesunden Kaninchen 120 γ pro die. Für die δ -Aminolaevulinsäure beträgt sie beim Menschen 2030 γ pro die, beim Kaninchen 60 γ pro die.

Die Anwendung der Methode bei humanen und experimentellen Porphyrikrankheiten ergab charakteristische Befunde. Bei akuten Porphyrien fand sich eine exzessive Vermehrung von Porphobilinogen und δ -Aminolaevulinsäure. Bei chronischer Porphyrie (*Porphyria cutanea tarda*) werden normale Mengen ausgeschieden. Die experimentellen Kaninchen - Porphyrien zeigen eine exzessive Ausscheidung von Porphobilinogen bei normaler Menge von δ -Aminolaevulinsäure. Für die experimentellen Porphyrien besteht demnach ein Stoffwechselblock zwischen Porphobilinogen und Uroporphyrinogen III, die Porphyrogene beziehungsweise ihre Metaboliten führen wohl zu einer toxischen Enzymopathie der Porphobilinogen - Desaminase. Dagegen bleibt die Stoffwechselstörung und die Pathogenese der humanen akuten Porphyrie vorerst noch unklar.

VI. LITERATUR

1. BRUGSCH, J.: Porphyrine - Bedeutung - Stoffwechsel - Untersuchungsverfahren
Auflage Leipzig, Barth 1959 (VIII S. 221)
2. GRANICK, S. und MAUZERHALL, D.: Journ. biolog. Chem. 219 (1956) S. 435
3. GRANICK, S.: Metabolism of heme and Chlorophyll. Academic Press, New York (1954)
4. NEUBERGER, A. und SCOTT, J.J.: J. Nature 172 (1953) S. 1093
5. RIMINGTON, C.: Brit. Med. J. 4986 (1956) S. 183
6. SCHMID, R. und SCHWARTZ, S.: Porphyrin biosynthesis and metabolism I & A Churchill, London (1956)
7. SCHWARTZ, S. und WATSON, C.J.: Proc. Soc. Exp. Med. Biol. 95, (1957) S. 216
8. SCOTT, J.: Porphyrin biosynthesis and metabolism I & A Churchill London (1955)
9. SHEMIN, D.: Erg. Physiolog. 49 (1957) S. 299
10. STICH, W.: Exper. Porphyrie. Die Naturwissenschaften 6 (1955) S. 161
11. STICH, W.: Klin. Wschr. 36 (1958) S. 386
12. STICH, W.: Hum. und Experimentporphyrie MMW 12 (1959) S. 516
13. WALDENSTRÖM, J.: Amer. J. Med. 22 (1957) S. 758
14. WATSON, G.J.: Advances Int. Med. 6 (1954) S. 235

Herrn Professor Dr. W. STICH danke ich sehr für die Überlassung des Themas und für die Unterstützung, die mir bei der Durch- und Ausführung meiner Arbeit zuteil wurde.

Gleichzeitig danke ich Fräulein RURAISKI für die technische Beratung.

LEBENS LAUF

Ich wurde am 15.8.1934 in Aschaffenburg, als Tochter des Steuerinspektors Hans Bottenschein und seiner Ehefrau Emma, geboren.

Meine Kindheit verbrachte ich in Ingolstadt, wo ich ab 1941 bis 1945 die Volksschule besuchte, anschliessend die Oberrealschule für Mädchen. 1953 legte ich dort die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1953/54 begann ich das Medizinstudium an der Ludwigs - Maximilians - Universität zu München. Die ärztliche Vorprüfung legte ich im Frühjahr 1956 ab.

Nach 6 klinischen Semestern an der Universität München unterzog ich mich von März bis Juni 1959 der ärztlichen Prüfung. Nach bestandenem Staatsexamen war meine 1. Tätigkeit am Kinderkrankenhaus München - Schwabing. Vom 1.1.60 bis 31.7.60 leistete ich das chirurgische Praktikum am Nymphenburger Krankenhaus ab. Zur Zeit bin ich an der I. Medizinischen Abteilung des Krankenhauses München Schwabing als Medizinalassistentin tätig.

